

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rubraca 200 mg comprimate filmate
Rubraca 250 mg comprimate filmate
Rubraca 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Rubraca 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține camsilat de rucaparib, echivalent cu rucaparib 200 mg.

Rubraca 250 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține camsilat de rucaparib, echivalent cu rucaparib 250 mg.

Rubraca 300 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține camsilat de rucaparib, echivalent cu rucaparib 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Rubraca 200 mg comprimat filmat

Comprimat filmat de culoare albastră, cu formă rotundă, cu diametrul de 11 mm, marcat cu „C2”.

Rubraca 250 mg comprimat filmat

Comprimat filmat de culoare albă, cu formă de romb, cu dimensiuni de 11 × 15 mm, marcat cu „C25”.

Rubraca 300 mg comprimat filmat

Comprimat filmat de culoare galbenă, cu formă ovală, cu dimensiuni de 8 × 16 mm, marcat cu „C3”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rubraca este indicat ca tratament de întreținere în monoterapie la pacientele adulte cu neoplasm ovarian epitelial de grad înalt (stadiile III și IV FIGO) avansat, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, care au răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină.

Rubraca este indicat ca tratament de întreținere în monoterapie la pacientele adulte cu neoplasm recidivat ovarian epitelial de grad înalt, neoplasm recidivat al trompelor uterine sau neoplasm recidivat peritoneal primar, care au răspuns (complet sau parțial) la tratamentul prin chimioterapie pe bază de platină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Rubraca trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată de Rubraca este de 600 mg, administrată de două ori pe zi, echivalent cu o doză zilnică totală de 1 200 mg.

Pacientele trebuie să înceapă tratamentul de întreținere cu Rubraca nu mai târziu de 8 săptămâni după finalizarea ultimei doze din schema de chimioterapie pe bază de platină.

Durata tratamentului

Tratamentul de întreținere de primă linie al cancerului ovarian avansat:

Pacientele pot continua tratamentul până la progresia bolii, atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității sau finalizarea a 2 ani de tratament.

Tratamentul de întreținere al neoplasmului recidivat ovarian sensibil la platină:

Pacientele pot continua tratamentul până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității.

În cazul în care o pacientă prezintă vărsături după administrarea Rubraca, aceasta nu trebuie să ia din nou doza și trebuie să ia următoarea doză programată.

Doze omise

În cazul în care se omite o doză, pacienta trebuie să reia administrarea Rubraca cu următoarea doză programată.

Ajustările dozei în caz de reacții adverse

Reacțiile adverse pot fi abordate terapeutic prin întreruperea administrării dozelor și/sau prin reduceri ale dozelor în caz de reacții moderate până la severe (adică de gradul 3 sau 4 conform Criteriile terminologice comune pentru evenimente adverse (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), cum sunt neutropenia, anemia și trombocitopenia.

În timpul tratamentului pot apărea precoce creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice [(aspartat aminotransferaza (AST) și/sau alanin aminotransferaza (ALT)], care, în general, sunt tranzitorii. Creșterile de gradul 1 până la 3 ale valorilor serice ale AST/ALT pot fi abordate terapeutic fără modificarea dozei de rucaparib sau cu modificarea tratamentului (întreruperea administrării și/sau reducerea dozei). Reacțiile de gradul 4 necesită modificarea tratamentului (vezi Tabelul 2).

Alte reacții adverse nehematologice moderate până la severe, cum sunt greața și vărsăturile, pot fi abordate terapeutic prin întreruperea administrării dozelor și/sau prin reduceri ale dozelor, în cazul în care nu sunt controlate adecvat prin terapia corespunzătoare a simptomelor.

Tabelul 1. Ajustări ale dozei recomandate

Reducerea dozei	Doza
Doza inițială	600 mg de două ori pe zi (două comprimate de 300 mg de două pe zi)
Prima reducere a dozei	500 mg de două ori pe zi (două comprimate de 250 mg de două pe zi)
A doua reducere a dozei	400 mg de două ori pe zi (două comprimate de 200 mg de două pe zi)
A treia reducere a dozei	300 mg de două ori pe zi (două comprimate de 300 mg de două pe zi)

Tabelul 2. Managementul creșterilor valorilor serice ale AST/ ALT ce rezultă după tratament

Gradul creșterii valorilor serice ale AST/ALT	Management
Gradul 3 fără alte semne de disfuncție hepatică	Monitorizarea săptămânală a testelor funcției hepatice până la aducerea la gradul ≤ 2 Continuarea rucaparib dacă bilirubina este $< \text{LSN}$ și fosfataza alcalină este $< 3 \times \text{LSN}$ Întreruperea tratamentului dacă valorile AST/ALT nu scad în 2 săptămâni până la gradul ≤ 2 , apoi reluarea rucaparib în aceeași doză sau în doză redusă
Gradul 4	Întreruperea rucaparib până când valorile revin la nivelul gradului ≤ 2 ; apoi reluarea rucaparib cu o reducere a dozei și monitorizarea săptămânală a testelor funcției hepatice timp de 3 săptămâni

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei inițiale în cazul pacienților vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) (vezi pct. 4.8 și 5.2). Nu se poate exclude o sensibilitate crescută la evenimente adverse la unele dintre pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani). Datele clinice provenite de la pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste sunt limitate.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al funcției hepatice și al reacțiilor adverse. Nu există date clinice provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică severă (adică valori totale ale bilirubinei mai mari decât $\text{LSN} \times 3$); prin urmare, nu se recomandă utilizarea rucaparibului la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Datele clinice provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate, (Cl_{cr} mai mic de 30 ml/minut); prin urmare, nu se recomandă utilizarea rucaparibului la pacienți cu insuficiență renală severă. Rucaparibul poate fi utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă numai dacă beneficiile potențiale depășesc riscul. Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al funcției renale și al reacțiilor adverse.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Rubracă la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Rubracă este destinat administrării orale și poate fi administrat cu sau fără alimente. Dozele trebuie administrate la interval de aproximativ 12 ore. Vezi pct. 5.2.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitate hematologică

În timpul tratamentului cu rucaparib se pot observa evenimente de mielosupresie (anemie, neutropenie, trombocitopenie), care, de regulă, sunt observate după 8 până la 10 săptămâni de tratament cu rucaparib. Aceste reacții pot fi abordate prin tratament medical de rutină și/sau ajustarea dozei în cazurile mai severe. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei complete înainte de inițierea tratamentului cu Rubraca și ulterior lunar. Tratamentul cu Rubraca nu trebuie inițiat la pacienți, până când acestea nu s-au recuperat după toxicitățile hematologice provocate de tratamentele chimioterapeutice anterioare ($\leq$ gradul 1 conform CTCAE).

Trebuie implementat tratamentul de susținere și trebuie să fie respectate ghidurile instituționale în vederea abordării terapeutice a scăderii numărului globulelor din sânge pentru tratamentul anemiei și neutropeniei. Administrarea Rubraca trebuie întreruptă sau doza trebuie redusă conform Tabelului 1 (vezi pct. 4.2), iar hemoleucograma trebuie monitorizată săptămânal până la recuperare. În cazul în care valorile nu se recuperează până la gradul 1 conform CTCAE sau până la un nivel mai bun decât acesta după 4 săptămâni, pacienta trebuie trimisă la un medic hematolog pentru investigații suplimentare.

Sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută

S-a raportat sindrom mielodisplazic/leucemie mieloidă acută (SMD/LGA) la pacientele cărora li s-a administrat rucaparib, inclusiv cazuri letale. Durata tratamentului cu rucaparib la pacientele la care a apărut SMD/LGA a variat de la < 2 luni până la aproximativ 6 ani.

Dacă se suspectează SMD/LGA, pacienta trebuie trimisă la un medic hematolog pentru investigații suplimentare, incluzând analiza măduvei osoase și recoltarea de probe de sânge pentru citogenetică. În cazul în care, după investigarea toxicității hematologice prelungite, se confirmă SMD/LGA, administrarea Rubraca trebuie întreruptă.

Fotosensibilitate

La pacientele tratate cu rucaparib s-a observat fotosensibilitate. Pacientele trebuie să evite expunerea directă la lumina soarelui, deoarece pot apărea mai ușor arsuri în timpul tratamentului cu rucaparib; în timpul activităților în aer liber, pacientele trebuie să poarte pălărie și haine de protecție și să utilizeze cremă cu protecție solară și balsam de buze cu factor de protecție solară (sun protection factor, SPF) de 50 sau mai mare.

Toxicități gastro-intestinale

La utilizarea rucaparibului se raportează frecvent toxicități gastro-intestinale (greață și vărsături); în general, acestea sunt de grad redus (gradul 1 sau 2 conform CTCAE) și pot fi abordate terapeutic prin reducerea sau întreruperea administrării dozelor (consultați Tabelul 1). Pot fi utilizate antiemeticele, cum sunt antagoniștii de 5-HT₃, dexametazona, aprepitantul și fosaprepitantul ca tratament pentru greață/vărsături, iar acestea pot fi luate în considerare pentru utilizare profilactică (adică preventivă) înainte de a iniția administrarea Rubraca. Este important managementul proactiv al acestor evenimente pentru a evita episoade prelungite sau mai severe de greață/vărsături care au potențialul de a determina complicații cum ar fi deshidratarea sau pot impune spitalizarea.

Obstrucție intestinală

Cazuri de obstrucție intestinală au fost observate la pacienți cu cancer ovarian tratate cu rucaparib în cadrul studiilor clinice; 3,5 % din pacientele tratate cu rucaparib au prezentat o reacție gravă de obstrucție intestinală, cu un rezultat letal la 1 pacientă tratată cu rucaparib (mai puțin de 0,1 %). Boala subiacentă poate avea un rol în apariția obstrucției intestinale la pacientele cu cancer ovarian. În cazul suspiciunii de obstrucție intestinală, trebuie efectuată o evaluare promptă în scop diagnostic, iar

pacienta trebuie tratată în mod corespunzător.

Toxicitate embrio-fetală

Rubrica poate avea efecte dăunătoare asupra fătului atunci când se administrează la femei gravide, pe baza mecanismului său de acțiune și a constatărilor din studiile la animale. În cadrul unui studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuat la animale, administrarea de rucaparib la femelele de șobolan gestante, în timpul perioadei de organogeneză, a dus la toxicitate embrio-fetală la expuneri mai scăzute decât cele observate la pacientele cărora li se administra doza recomandată la om, de 600 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.3).

Sarcina/contracepția

Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul potențial asupra fătului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de 6 luni de la administrarea ultimei doze de Rubrica (vezi pct. 4.6). Se recomandă efectuarea unui test de sarcină înainte de inițierea tratamentului la femeile aflate la vârsta fertilă.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra rucaparibului

Nu s-au identificat enzimele responsabile pentru metabolizarea rucaparibului. Pe baza datelor *in vitro*, CYP2D6 și, într-o mai mică măsură, CYP1A2 și CYP3A4, au fost implicate în metabolizarea rucaparibului. Cu toate că metabolizarea *in vitro* a rucaparibului mediată de CYP3A4 a fost lentă, nu se poate exclude o contribuție semnificativă a CYP3A4 *in vivo*. Trebuie manifestată prudență la utilizarea concomitentă cu inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4.

S-a demonstrat *in vitro* că rucaparibul este un substrat al gp-P și al BCRP. Nu se poate exclude un efect al inhibitorilor gp-P și al BCRP asupra farmacocineticii (FC) a rucaparibului. Se recomandă prudență la administrarea de rucaparib concomitent cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai gp-P.

Efectul rucaparibului asupra altor medicamente

În cadrul unor studii privind interacțiunile medicamentoase efectuat la paciente cu cancer au fost evaluate efectele rucaparibului asupra CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A, BCRP și a gp-P, la starea de echilibru, în cazul administrării unei doze de 600 mg de două ori pe zi, concomitent cu doze unice administrate oral de substanțe sensibile (cafeină, warfarină-S, omeprazol, midazolam, rosuvastatină și digoxină). S-a evaluat, de asemenea, și efectul rucaparibului asupra farmacocineticii contraceptivelor orale combinate (etinilestradiol și levonorgestrel). Datele sugerează că rucaparibul este un inhibitor moderat al CYP1A2 și un inhibitor slab al CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A. De asemenea, rucaparibul inhibă minimal gp-P și inhibă slab BCRP la nivelul intestinului.

Substraturile CYP1A2

Rucaparibul nu a demonstrat efecte asupra C_{max} a cafeinei, cu creșteri moderate ale ASC_{inf} a cafeinei de 2,55 de ori (ÎI 90%: 2,12; 3,08). La administrarea concomitentă de medicamente metabolizate de CYP1A2, în special a medicamentelor cu indice terapeutic îngust (de exemplu tizanidină, teofilină), se pot lua în considerare ajustări ale dozei, pe baza monitorizării clinice adecvate.

Substraturile CYP2C9

Rucaparibul a determinat creșterea C_{max} a warfarinei-S de 1,05 ori (ÎI 90%: 0,99 până la 1,12) și

respectiv a $ASC_{0-96 \text{ ore}}$ de 1,49 ori (Î 90%: 1,40 până la 1,58). La administrarea concomitentă de medicamente care sunt substraturi ale CYP2C9 cu un indice terapeutic îngust (de exemplu warfarină, fenitoină), se pot lua în considerare ajustări ale dozei, dacă sunt indicate din punct de vedere clinic. Trebuie manifestată prudență și trebuie luată în considerare monitorizarea suplimentară a raportului internațional normalizat (*International Normalised Ratio*, INR) la administrarea concomitentă a warfarinei, precum și monitorizarea nivelului terapeutic de medicament al fenitoinii, dacă se utilizează concomitent cu rucaparibul.

Substraturile CYP2C19

Rucaparibul a determinat creșterea $C_{\max}$ a omeprazolului de 1,09 ori (Î 90%: 0,93 până la 1,27) și a ASC_{inf} de 1,55 ori (Î 90%: 1,32 până la 1,83). Riscul privind un efect relevant din punct de vedere clinic al administrării concomitente de inhibitori ai pompei de protoni (IPP) este, probabil, redus (vezi pct. 5.2). Nu este considerată necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu medicamente care sunt substraturi ale CYP2C19.

Substraturile CYP3A

Rucaparibul a determinat creșterea $C_{\max}$ a midazolamului de 1,13 ori (Î 90%: 0,95 până la 1,36) și a ASC_{inf} de 1,38 ori (Î 90%: 1,13 până la 1,69). Se recomandă precauție la administrarea concomitentă cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A cu indice terapeutic îngust (de exemplu alfentanil, astemizol, cisapridă, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, fentanil, pimozidă, chinidină, sirolimus, tacrolimus, terfenadină). Se pot lua în considerare ajustări ale dozei, dacă sunt indicate din punct de vedere clinic pe baza reacțiilor adverse observate.

Contraceptivele orale

Rucaparib a determinat creșterea $C_{\max}$ a etinilestradiolului de 1,09 ori (Î 90%: 0,94 până la 1,27) și a ASC_{ultima} de 1,43 ori (Î 90%: 1,15 până la 1,77). Rucaparib a determinat creșterea $C_{\max}$ a levonorgestrelului de 1,19 ori (Î 90%: 1,00 până la 1,42) și a ASC_{ultima} de 1,56 ori (Î 90%: 1,33 până la 1,83). Nu se recomandă ajustări ale dozei la administrarea concomitentă cu contraceptive orale.

Substraturile BCRP

Rucaparib a determinat creșterea $C_{\max}$ a rosuvastatinei de 1,29 ori (Î 90%: 1,07 până la 1,55) și a ASC_{inf} de 1,35 ori (Î 90%: 1,17 până la 1,57). Nu se recomandă ajustări ale dozei la administrarea concomitentă cu medicamente care sunt substraturi ale BCRP.

Substraturile gp-P

Rucaparibul nu a demonstrat efecte asupra $C_{\max}$ a digoxinei, determinând numai creșteri minimale ale $ASC_{0-72 \text{ ore}}$ de 1,20 de ori (Î 90%: 1,12 până la 1,29). Nu se recomandă ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu medicamente care sunt substraturi ale gp-P.

Interacțiunea rucaparibului cu alte enzime și transportori a fost evaluată *in vitro*. Rucaparibul este un inhibitor slab al CYP2C8, CYP2D6 și al UGT1A1. Rucaparibul a redus activitatea CYP2B6 la nivelul hepatocitelor umane la expuneri relevante din punct de vedere clinic. Rucaparibul este un inhibitor puternic al MATE1 și MATE2-k, un inhibitor moderat al OCT1 și un inhibitor slab al OCT2. Întrucât inhibarea acestor transportori poate determina descreșterea eliminării pe cale renală a metforminului și poate determina scăderea captării hepatice a metforminului, se recomandă precauție la administrarea metforminului concomitent cu rucaparibul. Nu este clară relevanța clinică a inhibării UGT1A1 de către rucaparib. Trebuie manifestată prudență atunci când rucaparibul se administrează concomitent cu substraturi ale UGT1A1 (de exemplu irinotecan) la pacienți cu UGT1A1*28 (cu metabolizare redusă), din cauza unei creșteri posibile a expunerii la SN-38 (metabolitul activ al irinotecanului) și a toxicităților asociate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârstă fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să fie sfătuite să evite sarcina pe durata administrării rucaparibului. Pacientele trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul

tratamentului și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze de rucaparib (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Datele privind utilizarea rucaparibului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza mecanismului său de acțiune și a datelor preclinice, rucaparibul poate avea efecte dăunătoare asupra fătului atunci când se administrează la o femeie gravidă. Rubraca nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu rucaparib. Se recomandă efectuarea unui test de sarcină înainte de inițierea tratamentului la femeile aflate la vârsta fertilă.

Alăptarea

Nu există studii la animale privind excreția rucaparibului în laptele matern. Nu se cunoaște dacă rucaparibul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Rubraca nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Din cauza potențialului de reacții adverse grave la rucaparib la sugarii alăptați, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu Rubraca și timp de 2 săptămâni după administrarea ultimei doze (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele rucaparibului asupra fertilității la om. Pe baza studiilor la animale nu se poate exclude afectarea fertilității, asociată cu utilizarea rucaparibului (vezi pct. 5.3). Mai mult, conform mecanismului său de acțiune, rucaparibul poate afecta fertilitatea la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rubraca are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Trebuie manifestată prudență la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor de către paciențele care prezintă fatigabilitate, greață sau amețeală în timpul tratamentului cu Rubraca (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță pentru rucaparib se bazează pe datele a 1 594 de paciente care au participat la studii clinice pentru cancer ovarian tratat cu rucaparib în monoterapie. Paciențele au fost expuse la rucaparib pentru o perioadă mediană de 7,4 luni.

Reacțiile adverse apărute la ≥ 20 % dintre paciențele cărora li s-a administrat rucaparib au fost greață, fatigabilitate/astenie, vomă, anemie, durere abdominală, disgeuzie, creșteri ale valorilor ALT, creșteri ale valorilor AST, scăderea apetitului alimentar, diaree, neutropenie și trombocitopenie. Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (de gradul 1 sau 2).

Reacțiile adverse $\geq$ gradul 3, care au apărut la > 5 % dintre paciente, au fost anemie (25 %), creștere a valorilor ALT (10 %), neutropenie (10 %), fatigabilitate/astenie (9 %) și trombocitopenie (7 %). Singura reacție adversă gravă care a apărut la > 2 % dintre paciente a fost anemia (5 %).

Reacțiile adverse care au dus cel mai frecvent la reducerea dozelor sau întreruperea administrării au fost anemie (23 %), fatigabilitate/astenie (15 %), greață (14 %), trombocitopenie (14 %), neutropenie (10 %) și creșteri ale valorilor ALT/AST (10 %). Reacțiile adverse care au dus la oprirea definitivă a administrării au apărut la 15 % dintre paciente, cel mai frecvent raportate fiind trombocitopenia, greață, anemia și astenia/fatigabilitatea.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor adverse este menționată în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO), utilizând termenul preferat. Frecvența apariției reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3. Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	
	Frecvența reacțiilor adverse de toate gradele CTCAE	Frecvența reacțiilor adverse de grad CTCAE 3 și superior
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente Sindrom mielodisplazic/leucemie granulocitară acută ^a	Frecvente Sindrom mielodisplazic/leucemie granulocitară acută ^a
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente Anemie ^b , trombocitopenie ^b , neutropenie ^b , leucopenie ^b Frecvente Limfopenie ^b , neutropenie febrilă	Foarte frecvente Anemie ^b , neutropenie ^b Frecvente Trombocitopenie ^b , neutropenie febrilă, leucopenie ^b , limfopenie ^b
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente Hipersensibilitate ^c	Mai puțin frecvente Hipersensibilitate ^c
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente Scădere a apetitului alimentar, concentrație crescută a creatininei în sânge ^b , hipercolesterolemie ^b Frecvente Deshidratare	Frecvente Scădere a apetitului alimentar, deshidratare, hipercolesterolemie ^b Mai puțin frecvente Concentrație crescută a creatininei în sânge ^b
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente Disgeuzie, amețelă	Mai puțin frecvente Disgeuzie, amețelă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente Dispnee	Mai puțin frecvente Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente Greață, vomă, diaree, dispepsie, durere abdominală Frecvente Obstrucție intestinală ^d , somatită	Frecvente Greață, vomă, diaree, durere abdominală, obstrucție intestinală ^d Mai puțin frecvente Dispepsie, stomatită
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente Valori serice crescute ale alanin aminotransferazei, valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei Frecvente Valori serice crescute ale transaminazelor ^b	Frecvente Valori serice crescute ale alanin aminotransferazei, valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei Mai puțin frecvente Valori serice crescute ale transaminazelor ^b

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente Reacție de fotosensibilitate, erupție cutanată tranzitorie Frecvente Erupție cutanată maculo-papulară, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, eritem	Mai puțin frecvente Reacție de fotosensibilitate, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculo-papulară, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente Fatigabilitate ^e , pirexie	Frecvente Fatigabilitate ^e Mai puțin frecvente Pirexie

- a Frecvența SMD/LGA se bazează pe populația totală globală de pacienți, în număr de 3 025, cărora li s-a administrat oral o doză de rucaparib.
- b Include rezultate de laborator
- c Cel mai frecvent observat eveniment include hipersensibilitate, hipersensibilitate la medicamente și umflături/edem ale feței și ochilor.
- d Include obstrucție intestinală, obstrucție a intestinului gros și obstrucție a intestinului subțire.
- e Include fatigabilitate, astenie și letargie.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Toxicitate hematologică

Reacțiile adverse hematologice de toate gradele CTCAE reprezentate de anemie, trombocitopenie și neutropenie au fost raportate la 46 %, 26 % și, respectiv, 21 % dintre pacienți. Anemia și trombocitopenia au dus la întreruperea administrării la 2 % și, respectiv, 1 % dintre pacienți. Reacțiile adverse de gradul 3 CTCAE sau mai mare au apărut la 25 % (anemie), 10 % (neutropenie) și 7 % (trombocitopenie) dintre pacienți. Momentul debutului reacțiilor adverse de mielosupresie de gradul 3 sau mai mare a fost, în general, tardiv în cadrul tratamentului (după 2 sau mai multe luni). Pentru reducerea și abordarea terapeutică a riscului de toxicitate, vezi pct. 4.4.

Sindrom mielodisplazic/leucemie granulocitară acută

SMD/LGA sunt reacții adverse grave care apar mai puțin frecvent (0,5%) la pacienții în tratament și în timpul celor 28 de zile de urmărire și frecvent (1,1%) la toate pacienții, inclusiv în timpul perioadei de urmărire pe termen lung (frecvența s-a calculat pe baza populației de siguranță totale de 3 025 pacienți expuse la cel puțin o doză de rucaparib, administrată pe cale orală, în cadrul tuturor studiilor clinice). În cadrul studiilor de fază 3 controlate prin placebo, ARIEL3 și ATHENA-MONO, incidența SMD/LGA în timpul terapiei la pacienții cărora li s-a administrat rucaparib a fost de 1,6% și, respectiv, 0,5 %. Deși nu s-a raportat niciun caz în timpul terapiei la pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie sau placebo, șase cazuri au fost raportate la pacienți tratați cu placebo în timpul monitorizării de siguranță pe termen lung. Toate pacienții prezentau factori potențiali care au contribuit la apariția SMD/LGA; în toate cazurile, pacienților li se administraseră anterior scheme de tratament chimioterapeutic pe bază de platină și/sau alte medicamente care modifică ADN-ul. Pentru reducerea și abordarea terapeutică a riscului, vezi pct. 4.4.

Toxicități gastro-intestinale

S-au raportat vărsături și greață la 37 % și respectiv la 68 % dintre pacienți, care au fost, în general, de grad redus (gradul 1 până la 2 conform CTCAE). Durerea abdominală (termeni combinați: durere abdominală, durere la nivelul etajului abdominal inferior, durere la nivelul etajului abdominal superior) a fost raportată la 39 % dintre pacienții tratați cu rucaparib, însă a fost, de asemenea, foarte frecventă (34 %) la pacienții cu placebo, fiind cel mai probabil asociată cu afecțiunea de fond. Pentru reducerea și abordarea terapeutică a riscului, vezi pct. 4.4.

Fotosensibilitate

Fotosensibilitatea a fost raportată la 10 % dintre pacienți, sub formă de reacții cutanate de grad redus (gradul 1 sau 2 conform CTCAE), și la 0,2 % dintre pacienți sub formă de reacție $\geq$ gradul 3 conform CTCAE. Pentru reducerea și abordarea terapeutică a riscului, vezi pct. 4.4.

Creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor serice (AST/ALT)

S-au observat evenimente legate de creșteri ale valorilor pentru alanin-aminotransferază (ALT) sau aspartat-aminotransferază (AST) la 39 % dintre pacienți (toate gradele) și 10 % ($\geq$ gradul 3 conform CTCAE). Aceste evenimente s-au produs în primele câteva săptămâni de tratament cu rucaparib, au fost reversibile și au fost rareori asociate cu creșteri ale bilirubinemiei. Creșterea valorilor ALT a fost observată la 37 % (toate gradele) și 10 % ($\geq$ gradul 3 conform CTCAE) dintre pacienți; creșterea valorilor AST a fost observată la 33 % (toate gradele) și 3 % ($\geq$ gradul 3 conform CTCAE) dintre pacienți, iar creșterea valorilor ALT și AST la 31 % (toate gradele) și 3 % ($\geq$ gradul 3 conform CTCAE) dintre pacienți. Niciun eveniment nu a îndeplinit criteriile legii lui Hy pentru leziuni hepatice datorate medicației. Poate fi necesar ca creșterile valorilor AST/ALT să fie abordate prin întreruperea tratamentului și/sau reducerea dozei, conform descrierii din Tabelul 2 (vezi pct. 4.2). Majoritatea pacienților au putut continua tratamentul cu rucaparib, cu sau fără modificarea tratamentului, fără a prezenta recurența anomaliilor $\geq$ gradul 3 ale testelor funcției hepatice.

Creșteri ale valorilor creatininei serice

S-au observat creșteri ale valorilor creatininei serice, predominant ușoare până la moderate (gradul 1 sau 2 conform CTCAE) la 17 % dintre pacienți, în primele câteva săptămâni de tratament cu rucaparib; 0,6 % dintre pacienți au raportat o reacție de gradul 3 conform cu CTCAE. Creșterile creatininemiei în cazul tratamentului cu rucaparib pot fi determinate de inhibarea transportorilor renali MATE1 și MATE2-K (vezi pct. 4.5). Aceste creșteri ale valorilor creatininei serice au fost asimptomatice din punct de vedere clinic.

Vârstnici

La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, frecvențele unor reacții adverse au crescut: valorile crescute ale creatininei în sânge (33 %), amețea (19 %), pruritul (16 %) și problemele de memorie (4 %) au avut incidențe mai mari, comparativ cu pacienții cu vârsta < 75 ani (16 %, 14 %, 11 % și, respectiv, 1 %).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată (Cl_{cr} de 30-59 ml/minut), a crescut frecvența unor reacții adverse cu severitate de gradul 3 sau mai mare: anemia (34 %), neutropenia (13 %), trombocitopenia (12 %), fatigabilitatea/astenia (12 %) și creșterile combinate ale valorilor AST/ALT (12 %) au fost mai frecvente decât la pacienții cu funcție renală normală ($Cl_{cr} > 90$ ml/minut) (23 %, 8 %, 5 %, 7 % și, respectiv, 7 %).

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii de investigare a farmacocineticii rucaparibului la pacienți pediatrici.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific în eventualitatea unui supradozaj cu Rubraca, iar simptomele supradozajului nu sunt stabilite. În eventualitatea unui supradozaj suspectat, medicii trebuie să aplice măsurile generale de susținere și trebuie să instituie tratamentul simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente neoplazice, codul ATC: L01XK03

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Rucaparibul este un inhibitor al enzimelor de tip polimerază poli[ADP-riboză] (PARP), inclusiv PARP-1, PARP-2 și PARP-3, care dețin un rol în repararea ADN-ului. *Studiile in vitro* au demonstrat că citotoxicitatea indusă de rucaparib implică inhibarea activității enzimatice a PARP și capturarea complexelor PARP-ADN, care duc la deteriorarea ADN-ului, apoptoză și distrugere celulară.

S-a demonstrat că rucaparibul are activitate antitumorală *in vitro* și *in vivo* la nivelul liniilor celulare cu mutații BRCA prin intermediul unui mecanism cunoscut sub denumirea de letalitate de sinteză, în cadrul căruia pentru distrugerea celulei este necesară pierderea a două căi de reparare a ADN-ului. Citotoxicitatea crescută indusă de rucaparib și activitatea antitumorală au fost observate la nivelul liniilor celulare cu mutații BRCA1/2 și al altor gene ce dețin un rol în repararea ADN-ului. S-a demonstrat că rucaparibul a determinat reducerea creșterilor tumorale în xenogrefe de tumori umane la șoarece cu sau fără deficiențe de BRCA.

Eficacitate clinică

Tratamentul de întreținere de primă linie al cancerului ovarian avansat

Eficacitatea rucaparibului a fost evaluată în studiul ATHENA, un studiu de fază 3, dublu-orb, multicentric, în care au fost înrolate 538 de paciente cu neoplasm ovarian epitelial (NOE), al trompelor uterine (NTU) sau cu neoplasm peritoneal primar (NPP) avansat care au răspuns la chimioterapia de primă linie pe bază de platină și intervenție chirurgicală. Răspunsul a fost definit ca fiind lipsa dovezilor de progresie radiologică a bolii sau prin creșterea valorilor antigenului CA-125 (conform ghidului Intergrupului pentru Neoplasme Ginecologice (GCIg)) în orice moment în timpul tratamentului de primă linie; și fie lipsa dovezilor de boală măsurabilă conform criteriilor RECIST v1.1, în cazul rezecției complete după o intervenție chirurgicală, fie un răspuns (complet sau parțial) în caz de prezență a bolii măsurabile după intervenția chirurgicală și înainte de chimioterapie, fie un răspuns CA-125 conform GCIg în caz de prezență a bolii nemăsurabile în aceeași situație.

Tuturor pacientelor li s-au administrat între 4 și 8 cicluri de tratament cu dublete de platină (inclusiv ≥ 4 cicluri de combinație platină/taxan). Tratamentul cu bevacizumab a fost permis în timpul chimioterapiei de primă linie, dar nu și în timpul tratamentului de întreținere cu rucaparib. Toate pacientele au fost randomizate în interval de 8 săptămâni de la prima zi a ultimului ciclu de chimioterapie.

Pacientele au fost randomizate (4:1) pentru a li se administra comprimate de 600 mg de rucaparib pe cale orală, de două ori pe zi ($n = 427$) sau placebo ($n = 111$). Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii sau până la atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității sau timp de până la 2 ani. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul bolii după chimioterapie (boală reziduală comparativ cu fără boală reziduală), momentul intervenției chirurgicale (intervenție chirurgicală primară comparativ cu intervenție chirurgicală de citoreducție intermediară) și statusul biomarkerilor. Statutul biomarkerilor a fost determinat cu ajutorul testului pentru deficit de recombinare omoloagă (HRD), unde statusul pozitiv pentru biomarkeri fost reprezentat de o tumoră cu HRD definit prin prezența unei mutații deletere a tumorii *BRCA* (tBRCA) sau a unei mutații tBRCA de tip sălbatic (tBRCAwt) / pierdere genomică ridicată a heterozigoției (LOH, loss of heterozygosity^{ridică}), iar statusul negativ pentru biomarkeri a fost reprezentat de o tumoră fără HRD, definită prin tBRCAwt / LOH genomică scăzută (LOH^{scăzută}).

Rezultatul principal al eficacității a fost reprezentat de supraviețuirea fără progresia bolii conform evaluării de către investigator (invSPB) în conformitate cu Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST), versiunea 1.1. Criteriile finale de evaluare secundare cheie ale eficacității au inclus supraviețuirea globală (SG) și rata de răspuns obiectiv (RRO) conform invSPB RECIST

versiunea 1.1. Testarea pentru SG și ORR a fost realizată în mod ierarhic: mai întâi în grupul HRD, apoi în populația ITT. Timpul de la randomizare până la a doua progresie a bolii sau până la deces (SPB2) a fost un indicator suplimentar a rezultatului.

Vârsta mediană a pacienților tratați cu rucaparib a fost de 61 de ani (interval: de la 30 la 83) și de 62 de ani (interval: de la 31 la 80) în rândul pacienților la care s-a administrat placebo. Statusul de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a fost de 0 la 69 % dintre pacientele a care s-a administrat rucaparib și la 68 % dintre pacientele a care s-a administrat placebo. Dintre cele 538 de paciente randomizate la rucaparib sau placebo, 75 % aveau boală în stadiul III FIGO și 25 % în stadiul IV, iar 16 % aveau răspuns complet la cel mai recent regim pe bază de platină. Dintre cele 538 de paciente randomizate la rucaparib sau placebo, 78 % aveau NOE, 13 % aveau NTU și 9 % aveau NPP, majoritatea pacienților (> 90 %) aveau tumori cu histologie seroasă. În populația ITT, pacienților li s-a administrat o cură mediană de 6 cicluri de chimioterapie cu dublete de platină, iar la 17,8 % dintre paciente s-a administrat bevacizumab în timpul chimioterapiei de primă linie. Intervenția chirurgicală de citoreducție primară fusese efectuată la 48,1 % dintre paciente, iar 51,9 % dintre paciente efectuaseră chimioterapie neo-adjuvantă urmată de o intervenție chirurgicală de citoreducție intermediară.

În total, 43 % aveau HRD (21 % aveau o mutație tBRCA deleteră și 22 % aveau tBRCA^{wt} / LOH^{ridică}), 44 % aveau status HRD negativ (tBRCA^{wt} / LOH^{scăzută}), iar 12 % aveau un status HRD necunoscut.

ATHENA a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a invSPB la pacientele randomizate la rucaparib în comparație cu placebo în grupul HRD și în populația ITT. Rezultatele pentru invSPB cu și fără cenzura pentru un nou tratament antineoplazic și vizitele omise au fost consecvente. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 4 și în Figura 1 și Figura 2.

Tabelul 4. Rezultatele eficacității – ATHENA (evaluarea investigatorului)

	Grupul HRD^a		Populația cu intenție de tratament (ITT)^b	
	Rubraca (n = 185)	Placebo (n = 49)	Rubraca (n = 427)	Placebo (n = 111)
<u>Evenimente SFB^c, n (%)</u>	80 (43,2)	31 (63,3)	230 (53,9)	78 (70,3)
<u>SFB mediană în luni (Î 95%)</u>	28,7 (23,0, NA)	11,3 (9,1, 22,1)	20,2 (15,2, 24,7)	9,2 (8,3, 12,2)
<u>Rată de risc (Î 95%)</u>	0,47 (0,31, 0,72)		0,52 (0,40, 0,68)	
<u>Valoarea p^d</u>	0,0005		< 0,0001	
Evenimente SG ^e , n (%)	46 (24,9)	12 (24,5)	144 (33,7)	42 (37,8)
SG mediană în luni	NA	NA	NA	46,2
<u>Rată de risc (Î 95%)</u>	0,84 (0,44, 1,58)		0,83 (0,58, 1,17)	
<u>Valoarea p^d</u>	0,5811		0,2804	

a Include toate pacientele cu o mutație tBRCA deleteră (N = 115) sau tBRCA^{wt} / LOH^{ridică} (N = 119).

b Toate pacientele randomizate.

c Timpul median de urmărire a fost de 26 de luni atât pentru grupul cu administrare de rucaparib, cât și pentru cel cu administrare de placebo.

d Valoare p bazată pe testul logrank stratificat.

e La momentul celei de-a doua analize intermediare, datele privind SG nu atinseseră maturitatea (35 % dintre paciente decedaseră); durata mediană de urmărire a fost de 37 de luni atât pentru grupul cu administrare de rucaparib, cât și pentru cel cu administrare de placebo.

NA: nu s-a atins.

Figura 1. Curbele Kaplan-Meier pentru ilustrarea supraviețuirii fără progresia bolii în studiul ATHENA, conform cu evaluarea investigatorului: Populația cu intenție de tratament (ITT)

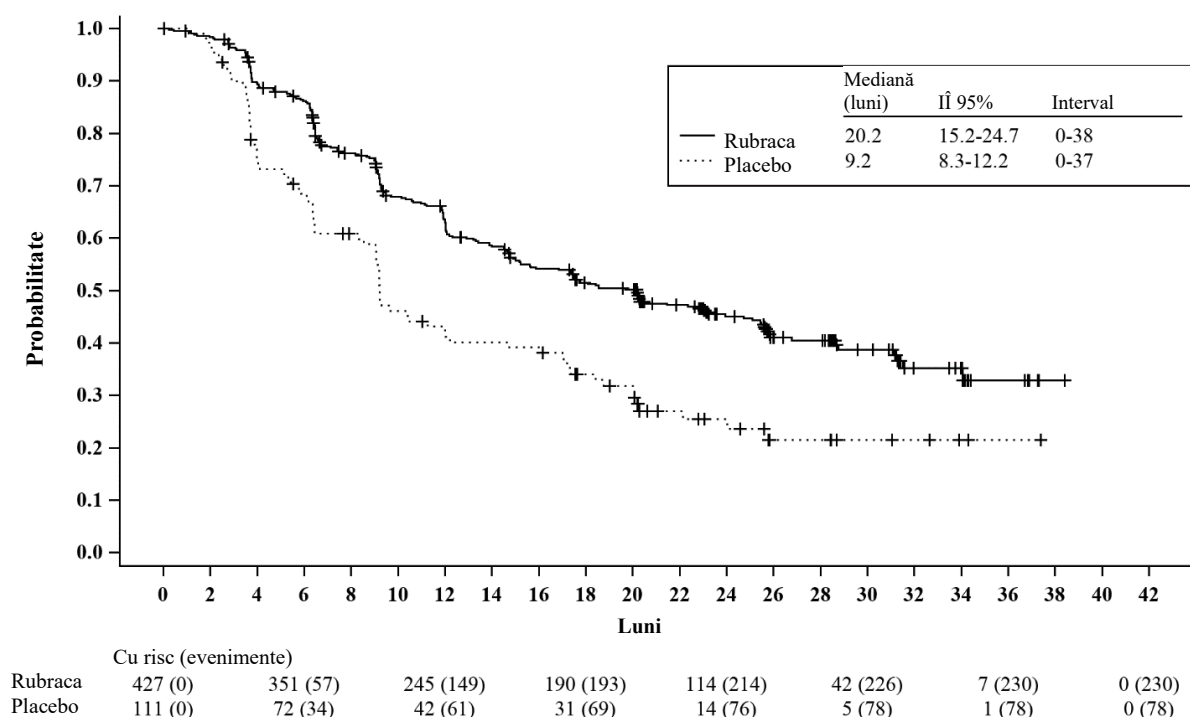
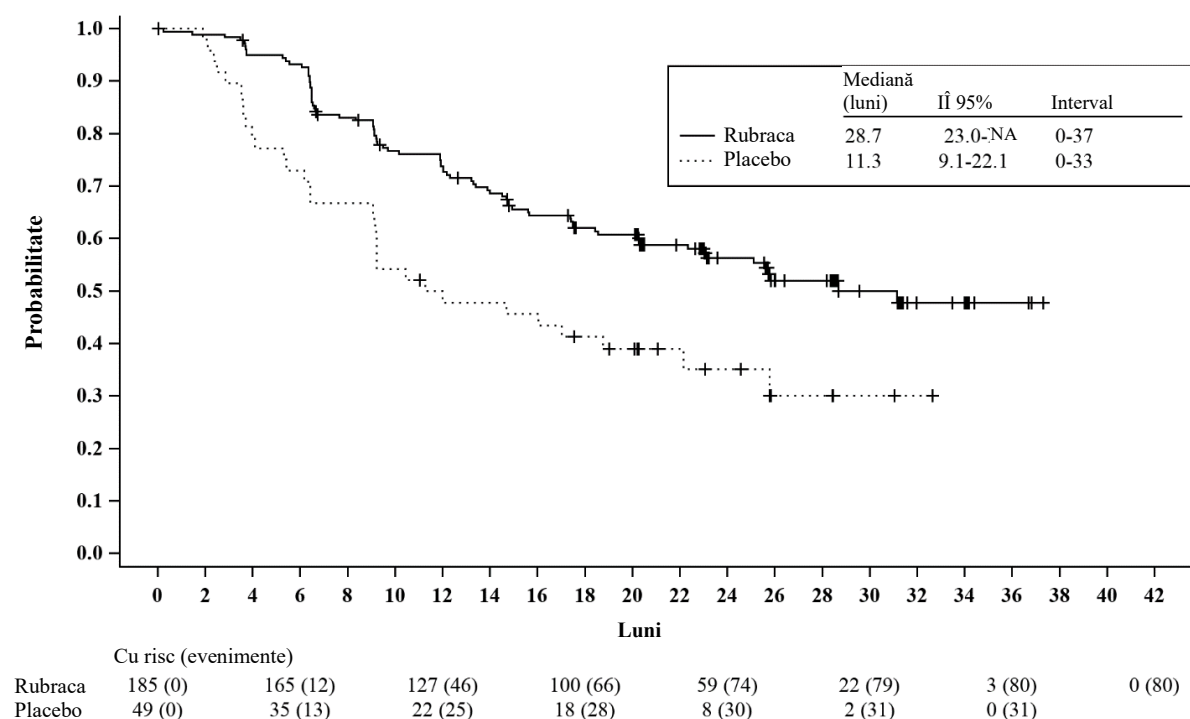


Figura 2. Curbele Kaplan-Meier pentru ilustrarea supraviețuirii fără progresia bolii în studiul ATHENA, conform cu evaluarea investigatorului: Populația HRD



Analiza pe subgrupuri (evaluarea SFB de către investigator)

În cadrul populației HRD, s-a observat o rată de risc de 0,40 (Î 95 % [0,21, 0,75]) în subgrupul de pacienți cu mutație tBRCA (n = 115). În subgrupul de pacienți cu LOH^{ridică} fără tBRCA (n = 119), s-a observat o rată de risc de 0,58 (Î 95 % [0,33, 1,01]). În subgrupul cu status HRD negativ (n = 238), s-a observat o rată de risc de 0,65 (Î 95 % [0,45, 0,95]).

Tratamentul de întreținere pentru neoplasmul ovarian recurent

Eficacitatea rucaparibului a fost investigată în studiul ARIEL3, un studiu clinic multicentric dublu-orb efectuat la 564 de paciente cu recurență a NOE, NTU sau NPP, care răspundeau la tratamentul prin chimioterapie pe bază de platină, randomizate (în raport de 2:1) pentru a primi comprimate de 600 mg de Rubraca pe cale orală, de două ori pe zi (n=375) sau placebo (n=189). Tratamentul a continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Toate pacientele avuseseră răspuns (complet sau parțial) la ultima ședință de tratament prin chimioterapie pe bază de platină, iar valoarea antigenului CA-125 era sub limita superioară a normalului (LNS). Pacientele au fost randomizate în interval de 8 săptămâni de la finalizarea chimioterapiei cu platină și nu a fost permisă administrarea niciunui tratament de întreținere între timp. Pacientele nu ar fi putut să primească rucaparib sau alt tratament cu inhibitor PARP anterior. Randomizarea a fost stratificată în funcție de cel mai bun răspuns (complet sau parțial) la ultima ședință de chimioterapie pe bază de platină, de perioada de timp până la progresie după penultima ședință de chimioterapie pe bază de platină (între 6 și ≤ 12 luni și > 12 luni), și în funcție de starea markerilor tumorali (tBRCA, deficit de recombinare omoloagă non-BRCA [nbHRD] și markeri negativi).

Rezultatul primar al eficacității a fost invSPB, evaluată în conformitate cu criteriile RECIST, versiunea 1.1 (v1.1). SPB, evaluată printr-un control prin procedeu orb radiologic independent (*blinded independent radiology review*, IRR), a constituit un rezultat cheie secundar de eficacitate. Criteriile finale de evaluare secundare ale eficacității au inclus supraviețuirea globală (SG).

Vârsta medie a fost de 61 de ani (interval între 39 și 84 de ani); majoritatea pacientelor au fost de rasă caucaziană (80 %); și toate pacientele au avut statutul de performanță ECOG 0 sau 1. La majoritatea pacientelor, tumora primară a fost ovariană (84 %); majoritatea pacientelor (95 %) au prezentat histologie seroasă, iar la 4 % dintre paciente s-a raportat histologie endometrioidă. Tuturor pacientelor li se administraseră anterior cel puțin două cicluri de chimioterapie pe bază de platină (interval: de la 2 la 6) și la 28 % dintre paciente se administraseră anterior cel puțin trei cicluri de chimioterapie pe bază de platină. Un total de 32 % dintre paciente prezentau răspuns complet (RC) la terapia pe care o primiseră cel mai recent. Intervalul fără progresie până la penultima terapie cu platină a fost de 6-12 luni pentru 39 % din paciente și > 12 luni pentru 61 %. Terapia anterioară cu bevacizumab a fost raportată la 22 % dintre pacientele care au primit rucaparib și 23 % dintre pacientele care au primit placebo. Factorii demografici, caracteristicile măsurabile ale bolii la intrarea în studiu și istoricul tratamentului anterior au fost în general bine echilibrate între cele două grupuri, cel cu administrare de rucaparib și cel cu administrare de placebo.

La niciuna dintre paciente nu se administrase tratament anterior cu un inhibitor PARP. Ca atare, eficacitatea Rubraca la pacientele cărora li se administrase tratament anterior cu un inhibitor PARP ca tratament de întreținere nu a fost investigată și nu poate fi extrapolată pe baza datelor disponibile.

S-a efectuat testarea centralizată a probelor de țesut tumoral pentru toate pacientele (N=564) pentru a determina statutul pozitiv HRD (deficit de recombinare omoloagă) (astfel cum este definit de prezența mutației de deletere a tumorii BRCA [tBRCA] sau pierderea genomică semnificativă a heterozigoției [LOH, loss of heterozygosity]). Au fost evaluate probe de sânge pentru 94 % (186/196) dintre pacientele cu tBRCA, fiind analizate la nivel central probele de sânge pentru BRCA germinal (gBRCA). Conform rezultatelor, 70 % (130/186) dintre pacientele cu tBRCA au avut o mutație gBRCA și 30 % (56/186) au avut o mutație somatică BRCA.

Studiul ARIEL3 și-a îndeplinit criteriul final de evaluare primar și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a invSPB pentru pacientele randomizate la rucaparib în comparație cu cele randomizate la placebo, din populația cu intenție de tratament (ITT) și în grupurile HRD și tBRCA. Evaluarea radiologică independentă (IRR, independent radiology review) a susținut criteriul final de evaluare primar pentru populația cu intenție de tratament (ITT). Rezultatele privind SPB sunt rezumate în tabelul 5 și în figura 3.

Tabelul 5. Rezultatele privind eficacitatea din studiul ARIEL3 (Rezumatul rezultatului obiectivului primar: SPB)

Parametru	Evaluarea investigatorului		IRR	
	Rucaparib	Placebo	Rucaparib	Placebo
Populația cu intenție de tratament (ITT) ^a				
Paciente, n	375	189	375	189
Evenimente SPB, n (%)	234 (62 %)	167 (88 %)	165 (44 %)	133 (70 %)
SPB, durata mediană în luni (ÎÎ 95%)	10,8 (8,3, 11,4)	5,4 (5,3-5,5)	13.7 (11.0, 19.1)	5.4 (5.1, 5.5)
HR (ÎÎ 95%)	0,36 (0,30, 0,45)		0,35 (0,28, 0,45)	
Valoarea p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Grupul HRD ^c				
Paciente, n	236	118	236	118
Evenimente SPB, n (%)	134 (57 %)	101 (86 %)	90 (38 %)	74 (63 %)
SPB, durata mediană în luni (ÎÎ 95%)	13,6 (10,9, 16,2)	5,4 (5,1, 5,6)	22,9 (16,2, NA)	5,5 (5,1, 7,4)
HR (ÎÎ 95%)	0,32 (0,24, 0,42)		0,34 (0,24, 0,47)	
Valoarea p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Grupul tBRCA ^d				
Paciente, n	130	66	130	66
Evenimente SPB, n (%)	67 (52 %)	56 (85 %)	42 (32 %)	42 (64 %)
SPB, durata mediană în luni (ÎÎ 95%)	16,6 (13,4, 22,9)	5,4 (3,4, 6,7)	26,8 (19,2, NA)	5,4 (4,9, 8,1)
HR (ÎÎ 95%)	0,23 (0,16, 0,34)		0,20 (0,13, 0,32)	
Valoarea p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Grupul nonBRCA LOH+				
Paciente, n	106	52	106	52
Evenimente SPB, n (%)	67 (63 %)	45 (87 %)	48 (45 %)	32 (62 %)
SPB, durata mediană în luni (ÎÎ 95%)	9,7 (7,9, 13,1)	5,4 (4,1, 5,7)	11,1 (8,2, NA)	5,6 (2,9, 8,2)
HR (ÎÎ 95%)	0,44 (0,29, 0,66)		0,554 (0,35, 0,89)	
Valoarea p ^b	< 0,0001		0,0135	
Grupul nonBRCA LOH-				
Paciente, n	107	54	107	54
Evenimente SPB, n (%)	81 (73 %)	50 (93 %)	63 (59 %)	46 (85 %)
SPB, durata mediană în luni (ÎÎ 95%)	6,7 (5,4, 9,1)	5,4 (5,3, 7,4)	8,2 (5,6, 10,1)	5,3 (2,8, 5,5)
HR (ÎÎ 95%)	0,58 (0,40, 0,85)		0,47 (0,31, 0,71)	
Valoarea p ^b	0,0049		0,0003	

a Toate pacientele randomizate.

b Valoarea p bilaterală

c HRD include toate pacientele cu o mutație deleteră germinală sau o mutație somatică a BRCA sau una non tBRCA cu pierderea genomică semnificativă a heterozigoției, așa cum este stabilit prin testul din cadrul studiului clinic.

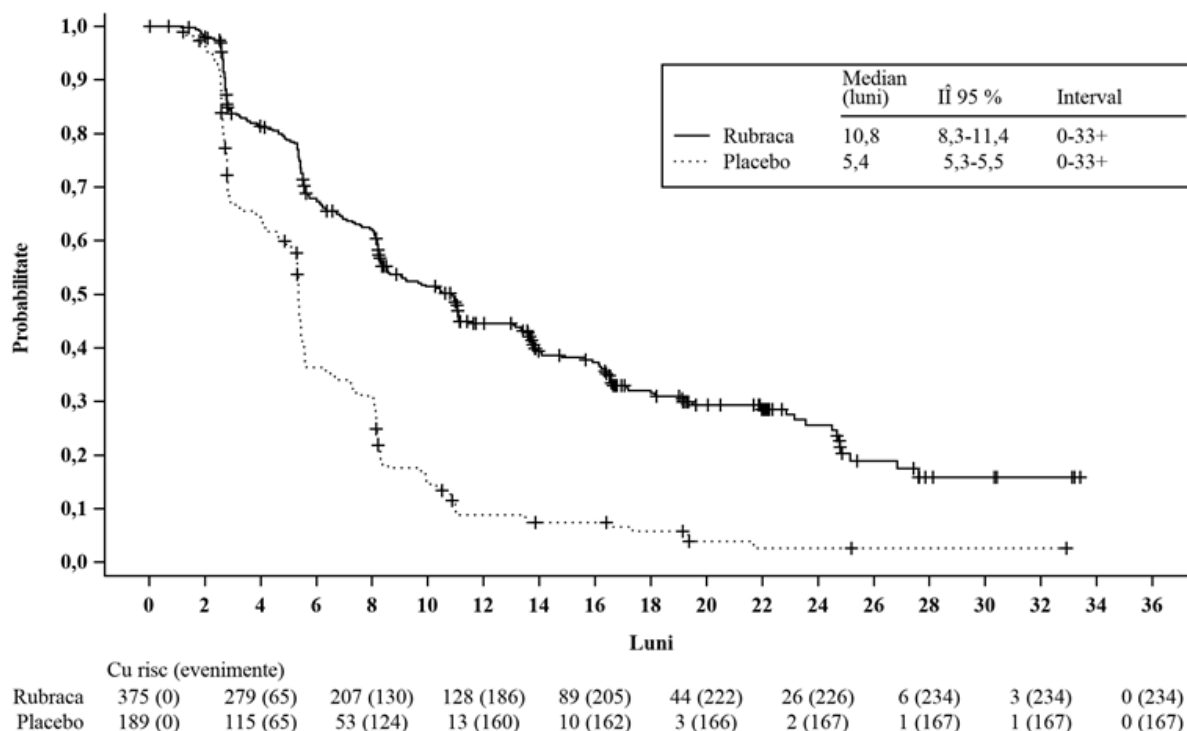
d tBRCA include toate pacientele cu mutație deleteră germinală sau o mutație somatică a BRCA, așa cum este stabilit prin testul din cadrul studiului clinic.

HR: *hazard ratio* (rată de risc). O valoare < 1 favorizează rucaparibul.

NA: nu s-a atins

ÎÎ: interval de încredere

Figura 3. Curbele Kaplan-Meier pentru ilustrarea supraviețuirii fără progresia bolii în studiul ARIEL3 conform cu evaluarea investigatorului: populația cu intenție de tratament (ITT)



La analiza finală a SG (maturitate de 70%), rata de risc (RR) a fost de 1,00 (IÎ 95%: 0,81, 1,22; mediană 36 de luni pentru rucaparib față de 43,2 luni pentru placebo) pentru populația ITT. Pentru subgrupurile HRD și tBRCA, valorile raportate ale RR au fost 1,01 (IÎ 95%: 0,77, 1,32; mediană 40,5 luni pentru rucaparib față de 47,8 luni pentru placebo) și, respectiv, 0,83 (IÎ 95%: 0,58, 1,19; mediană 45,9 luni pentru rucaparib față de 47,8 luni pentru placebo). Într-o analiză exploratorie a subgrupului de pacienți fără mutație tBRCA (subcategoriile non-imbricate, non-tBRCA [LOH+, LOH-, LOH necunoscut]), valoarea RR pentru SG a fost de 1,084 (IÎ 95%: 0,841, 1,396; mediană 32,2 luni pentru rucaparib față de 38,3 luni pentru placebo). Urmărirea mediană a supraviețuirii pentru toate pacientele a fost de 77 de luni (6,4 ani) cu un interval de la 2 zile la 93 de luni (7,6 ani).

La momentul analizei finale, 89% dintre pacienți din brațul cu placebo primiseră cel puțin un tratament ulterior, dintre care 46% un inhibitor PARP. În brațul cu rucaparib, 78% dintre pacienți primiseră cel puțin un tratament ulterior.

Electrofiziologia cardiacă

Analiza raportului concentrație plasmatică-prelungirea intervalului QTcF a fost efectuată cu utilizarea datelor provenite de la 56 pacienți cu o tumoră solidă, cărora li s-a administrat continuu rucaparib, în doze care variaau de la 40 mg o dată pe zi la 840 mg de două ori pe zi (de 1,4 ori mai mari față de doza recomandată aprobată). La valoarea mediană preconizată a C_{max} la starea de echilibru, după administrarea a 600 mg de rucaparib de două ori pe zi, creșterea prezisă a intervalului QTcF față de valoarea inițială a fost de 11,5 msec (IÎ 90%: 8,77 msec până la 14,2 msec). Prin urmare, riscul de creștere semnificativă clinic a intervalului QTcF (adică > 20 msec) față de valoarea inițială este scăzut.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligație de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rubraca la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul ovarian (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerile plasmatice la rucaparib, așa cum au fost măsurate prin $C_{\max}$ și ASC, au fost aproximativ proporționale cu doza la dozele evaluate (de la 40 la 500 mg o dată pe zi, de la 240 la 840 mg de două ori pe zi). Starea de echilibru a fost atinsă după 1 săptămână de la administrarea dozei. După administrarea repetată de două ori pe zi, acumularea exprimată pe baza ASC a variat, cu valori mai mari de 3,5 până la 6,2 ori.

Absorbție

La pacienții cu cancer, după administrarea a 600 mg de rucaparib de două ori pe zi, $C_{\max}$ medie la starea de echilibru a fost de 1940 ng/ml, iar $ASC_{0-12 \text{ ore}}$ a fost de 16900 ore-ng/ml cu $T_{\max}$ de 1,9 ore. Biodisponibilitatea medie orală absolută după administrarea orală a unei doze unice de 12 până la 120 mg de rucaparib a fost de 36%. Nu a fost determinată biodisponibilitatea orală absolută după administrarea orală a unei doze de 600 mg. La pacienții cu cancer, după administrarea unei mese cu conținut crescut de grăsimi, $C_{\max}$ a crescut cu 20%, $ASC_{0-24 \text{ ore}}$ a crescut cu 38%, iar $T_{\max}$ a fost prelungit cu 2,5 ore, în comparație cu administrarea dozei în condiții de repaus alimentar. Efectul alimentelor asupra farmacocineticii (FC) nu a fost considerat semnificativ din punct de vedere clinic. Rubrica poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Legarea *in vitro* de proteine a rucaparibului este de 70,2% în plasma umană la valorile concentrațiilor plasmatice terapeutice. Rucaparibul este distribuit preferențial către globulele roșii, cu un raport al concentrației sânge-plasmă de 1,83. La pacienții cu cancer, rucaparibul a avut un volum de distribuție la starea de echilibru de 113 l până la 262 l, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de rucaparib de 12 mg până la 40 mg.

Metabolizare

In vitro, rucaparibul este metabolizat în principal de către CYP2D6 și măsoară într-o mai mică de CYP1A2 și CYP3A4. În cadrul unei analize FC populaționale nu s-au observat diferențe FC relevante clinic în rândul pacienților cu fenotipuri diferite ale CYP2D6 (incluzând persoanele cu metabolizare redusă, n=9; persoanele cu metabolizare intermediară, n=71; persoanele cu metabolizare normală, n=76 și persoanele cu metabolizare ultrarapidă, n=4) sau pacienți cu fenotipuri diferite ale CYP1A2 (incluzând persoanele cu metabolizare normală, n=28; persoanele cu hiperinducere, n=136). Rezultatele trebuie interpretate cu precauție din cauza reprezentării limitate a unor subgrupe de fenotipuri.

După administrarea orală a unei doze unice de [^{14}C]-rucaparib pacienților cu tumori solide, rucaparibul nemodificat a reprezentat 64,0 % din radioactivitatea plasmatică. Oxidarea, n-demetilarea, n-metilarea, glucuronoconjugarea și n-formilarea au constituit principalele căi de metabolizare a rucaparibului. Metabolitul prezent în cea mai mare proporție a fost M324, un produs de dezaminare oxidativă a rucaparibului, reprezentând 18,6 % din radioactivitatea plasmatică. *In vitro*, M324 a fost de cel puțin 30 de ori mai puțin potent decât rucaparib împotriva PARP-1, PARP-2 și PARP-3. Alți metaboliți minori au reprezentat 13,8 % din radioactivitatea plasmatică. Rucaparib a reprezentat 44,9 % și respectiv 94,9 % din radioactivitatea din urină și materii fecale, în timp ce M324 a reprezentat 50,0 % și respectiv 5,1 % din radioactivitatea din urină și materii fecale.

Eliminare

TClearance-ul a variat de la 13,9 la 18,4 l/oră, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de rucaparib de 12 mg până la 40 mg. După administrarea orală a unei doze unice de 600 mg de [^{14}C]-rucaparib pacienților, valoarea medie globală a recuperării radioactivității a fost de 89,3 %, cu o recuperare medie de 71,9 % în materiile fecale și 17,4 % în urină, la 288 de ore după administrare. Nouăzeci la sută din recuperarea din materiile fecale s-a realizat în 168 de ore după administrare. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) al rucaparibului a fost de 25,9 ore.

Interacțiuni medicamentoase

S-a demonstrat *in vitro* că rucaparibul este un substrat al gp-P și al BCRP, dar nu și un substrat al transportorilor captării renale OAT1, OAT3 și OCT2 sau al transportorilor hepatici OATP1B1 și OATP1B3. Nu poate fi exclus un efect al inhibitorilor gp-P și BCRP asupra FC rucaparibului.

In vitro, rucaparibul a inhibat reversibil CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 și CYP3A și într-o măsură mai mică CYP2C8, CYP2D6 și UGT1A1. Rucaparibul a indus activitatea CYP1A2 și a redus activitatea CYP2B6 și a CYP3A4 la nivelul hepatocitelor umane, la expuneri relevante din punct de vedere clinic.

In vitro, rucaparibul este un inhibitor puternic al MATE1 și MATE2-k, un inhibitor moderat al OCT1 și un inhibitor slab al OCT2. La expuneri clinice, rucaparibul nu a inhibat pompa de eliberare a sărurilor biliare (*bile salt export pump*, BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 și OAT3. Nu se poate exclude în totalitate inhibarea MRP4 de către rucaparib la expuneri clinice. Nu s-a observat nicio interacțiune *in vitro* cu MRP2 sau MRP3, la expuneri clinice la rucaparib, însă s-au observat activarea și inhibarea bifazice ușoare ale MRP2 și inhibarea în funcție de concentrație a MRP3, la concentrații mai mari decât C_{max} plasmatică observată a rucaparibului. Nu se cunoaște relevanța clinică a interacțiunii cu MRP2 și MRP3 la nivel intestinal. *In vitro*, rucaparibul este un inhibitor al transportorilor de eflux de BCRP și gp-P. Nu s-a observat o inhibare semnificativă a gp-P *in vivo* (pct. 4.5).

Analiza FC populațională a sugerat că este puțin probabil ca utilizarea concomitentă de IPP să influențeze FC rucaparibului într-un mod semnificativ din punct de vedere clinic. Nu se poate ajunge la o concluzie certă cu privire la efectul administrării concomitente de rucaparib și IPP, întrucât valorile dozelor și momentul administrării nu au fost documentate în mod detaliat pentru IPP.

Farmacocinetica la grupe specifice de pacienți

Vârstă, rasă și greutate corporală

Pe baza analizei FC populaționale, nu s-au identificat relații semnificative clinic între expunerea preconizată la starea de echilibru și vârsta, rasa și greutatea corporală a pacienței. Pacientele incluse în studiul de FC populațională au avut vârsta cuprinsă între 21 și 86 ani (58% < 65 ani, 31% 65-74 ani și 11% > 75 ani), 82% au fost de rasă albă, iar greutatea corporală au fost cuprinse între 41 și 171 kg (73% au avut o greutate corporală > 60 kg).

Insuficiență hepatică

S-a efectuat o analiză a FC populaționale în vederea evaluării efectului insuficienței hepatice asupra clearance-ului rucaparibului la paciențele tratate cu doza de rucaparib 600 mg de două ori pe zi. Nu s-au observat diferențe importante din punct de vedere clinic între cele 34 paciențe cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemia totală $\leq$ LSN și valori serice ale AST > LSN sau bilirubinemia totală > 1,0 până la 1,5 ori mai mare decât LSN și orice valoare a AST) și cele 337 paciențe cu funcție hepatică normală. Pentru paciențele cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt disponibile date limitate (vezi pct. 4.2). Într-un studiu care a evaluat farmacocinetica rucaparibului la grupe de paciențe cu insuficiență hepatică, paciențele cu insuficiență hepatică moderată (N=8, criteriile National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group; bilirubina > 1,5 - $\leq$ 3 ori LSN) au avut ASC cu 45 % mai mare a rucaparibului după administrarea unei doze unice de 600 mg în comparație cu paciențele cu funcție hepatică normală (N=8). C_{max} sau T_{max} au fost asemănătoare la diferitele grupuri. Nu există date disponibile pentru paciențe cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii oficiale cu rucaparib la paciențe cu insuficiență renală. S-a efectuat o analiză a FC populaționale în vederea evaluării efectului insuficienței renale asupra clearance-ului rucaparibului la paciențele tratate cu doza de rucaparib 600 mg de două ori pe zi. Pacientele cu insuficiență renală ușoară (N=149; Cl_{cr} cuprins între 60 și 89 ml/minut, conform estimării după metoda Cockcroft-Gault) și cele cu insuficiență renală moderată (N=76; Cl_{cr} cuprins între 30 și 59 ml/minut) au avut o valoare a

ASC la starea de echilibru mai mare cu aproximativ 15% și 33% în comparație cu pacientele cu funcție renală normală (N=147; Cl_{cr} mai mare sau egal cu 90 ml/minut). Nu se cunosc caracteristicile farmacocinetice ale rucaparibului la pacientele cu Cl_{cr} mai mic de 30 ml/minut sau la pacientele care efectuează dializă (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie generală

Rezultatele studiilor toxicologice non-clinice efectuate cu rucaparib administrat oral au fost în general în concordanță cu evenimentele adverse observate în cadrul studiilor clinice. În cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de până la 3 luni, efectuate la șobolani și câini, organele țintă au fost sistemele gastro-intestinal, hematopoietic și limfopoietic. Aceste rezultate au survenit la expuneri sub cele observate la pacientele tratate cu doza recomandată, și au fost reversibile în mare parte în decurs de 4 săptămâni după încetarea administrării dozelor. *In vitro*, CI_{50} a rucaparibului față de gena umană asociată *ether-à-go-go* (*human ether-à-go-go related gene*, hERG) a fost de 22,6 μ M, valoare de aproximativ 13 ori mai mare decât C_{max} observată la paciente, la doza recomandată.

Administrarea intravenoasă de rucaparib la șobolan și câine a indus efecte cardiace la o C_{max} crescută (de 5,4 ori până la 7,3 ori mai mare decât la paciente), dar nu și la o C_{max} mai scăzută (de 1,3 ori până la 3,8 ori mai mare decât la paciente). Nu s-au observat efecte cardiace în cazul administrării orale a dozelor de rucaparib în cadrul studiilor de toxicitate după doze repetate, la o C_{max} a rucaparibului comparabilă cu cea observată la paciente. Cu toate că nu s-au observat efecte cardiace după administrarea orală, pe baza constatărilor din cadrul studiilor cu administrare intravenoasă și a marjelor de siguranță nu se poate exclude o eventuală prezență a unor efecte cardiace la paciente, în cazul administrării orale a rucaparibului.

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii cu rucaparib privind carcinogenitatea.

Genotoxicitate

Rucaparibul nu a fost mutagen la testarea privind mutațiile bacteriene inverse (Ames). Rucaparibul a indus aberații cromozomiale structurale în cadrul testării *in vitro* privind aberațiile cromozomiale la nivelul limfocitelor umane.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea embrio-fetală efectuat la șobolani, rucaparibul a fost asociat cu pierderi post-implantare, la expuneri de aproximativ 0,04 ori mai mari decât ASC observată la om, la doza recomandată.

Nu s-au efectuat studii cu rucaparib privind fertilitatea. Nu s-au observat efecte asupra fertilității masculine și feminine în cadrul studiilor de toxicologie generală, cu durata de 3 luni, efectuate la șobolani și câini, la expuneri de 0,09 până la 0,3 ori mai mari față de ASC observată la om, la doza recomandată. Nu se poate exclude un risc potențial pe baza marjei de siguranță observate. În plus, conform mecanismului său de acțiune, rucaparibul poate avea potențialul de a afecta fertilitatea la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Rubrica 200 mg comprimate filmate

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)
Lac de aluminiu FCF albastru strălucitor (E133)
Indigotină (E132)

Rubrica 250 mg comprimate filmate

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)

Rubrica 300 mg comprimate filmate

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD, cu sistem de închidere de etanșare prin inducție, din polipropilenă (PP), conținând 60 comprimate.

Sunt disponibile următoarele dimensiuni de ambalaj:

- 1 cutie cu 1 flacon (60 comprimate filmate)
- 1 cutie cu 2 flacoane (120 comprimate filmate)

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările

locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1250/001
EU/1/17/1250/002
EU/1/17/1250/003
EU/1/17/1250/004
EU/1/17/1250/005
EU/1/17/1250/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 mai 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 04 martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Almac Pharma Services Ltd
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Marea Britanie

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
County Louth
A91 P9KD
Irlanda

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
SEPA: Pentru a investiga suplimentar eficacitatea monoterapiei cu rucaparib în tratamentul de întreținere al pacientelor adulte cu neoplasm ovarian epitelial de grad înalt, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar avansat (stadiile III și IV FIGO), care au răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină, DAPP trebuie să prezinte analiza finală a SG din cadrul studiului de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo CO-338-087.	30 iunie 2027

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rubraca 200 mg comprimate filmate
rucaparib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține camsilat de rucaparib, echivalent cu rucaparib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 comprimate filmate
120 (2 x 60) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1250/001
EU/1/17/1250/004 120 (2 x 60) comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rubrica 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rubraca 200 mg comprimate
rucaparib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține camsilat de rucaparib, echivalent cu rucaparib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1250/001
EU/1/17/1250/004 120 (2 x 60) comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rubraca 250 mg comprimate filmate
rucaparib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține camsilat de rucaparib, echivalent cu rucaparib 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 comprimate filmate
120 (2 x 60) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1250/002
EU/1/17/1250/005 120 (2 x 60) comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rubrica 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rubraca 250 mg comprimate
rucaparib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține camsilat de rucaparib, echivalent cu rucaparib 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 de comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1250/002
EU/1/17/1250/005 120 (2 x 60) comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rubraca 300 mg comprimate filmate
rucaparib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține camsilat de rucaparib, echivalent cu rucaparib 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 de comprimate filmate.
120 (2x 60) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1250/003
EU/1/17/1250/006 120 (2 x 60) comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rubrica 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rubraca 300 mg comprimate
rucaparib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține camsilat de rucaparib, echivalent cu rucaparib 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 de comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1250/003
EU/1/17/1250/006 120 (2 x 60) comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Rubraca 200 mg comprimate filmate

Rubraca 250 mg comprimate filmate

Rubraca 300 mg comprimate filmate

rucaparib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rubraca și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rubraca
3. Cum să luați Rubraca
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rubraca
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rubraca și pentru ce se utilizează

Ce este Rubraca și cum funcționează

Rubraca conține substanța activă rucaparib. Rubraca este un medicament împotriva cancerului, cunoscut și sub denumirea de „inhibitor PARP (polimerază poli-adenozin difosfat-riboză)”.

Pacienții cu modificări (mutații) la nivelul genelor numite BRCA sunt expuși riscului de apariție a unei serii de tipuri de cancer. Rubraca blochează o enzimă care repară ADN-ul deteriorat din celulele canceroase, ducând la distrugerea acestora.

Pentru ce se utilizează Rubraca

Rubraca este utilizat pentru tratarea unui tip de cancer de ovar. Acesta este utilizat ca terapie de întreținere imediat după o cură de chimioterapie care a dus la micșorarea tumorii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Rubraca

Nu luați Rubraca

- dacă sunteți alergică la rucaparib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă alăptați

Înainte să luați Rubraca, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, dacă nu sunteți sigură.

Atenționări și precauții

Înainte să luați sau în timpul administrării Rubraca, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Analize ale sângelui

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor efectua analize de sânge, pentru a vă verifica numărul de globule din sânge:

- înainte de tratamentul cu Rubraca
- în fiecare lună în timpul tratamentului cu Rubraca

Acest lucru este necesar, deoarece Rubraca poate determina scăderea numărului de:

- globule roșii din sânge, globule albe din sânge sau trombocite. Pentru mai multe informații, vezi pct. 4. Semnele și simptomele unui număr scăzut de globule în sânge includ febră, infecție, învinetire sau sângerare.
- un număr scăzut de globule din sânge poate fi un semn al unei probleme grave a măduvei osoase - cum este „sindromul mielodisplazic (SMD)” sau „leucemia granulocitară acută (LGA)”. Medicul dumneavoastră vă poate testa măduva osoasă, pentru a verifica apariția oricăror probleme.

De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate efectua analize săptămânale dacă aveți un număr scăzut de globule din sânge de mult timp. Acesta poate opri tratamentul cu Rubraca până când acest număr se îmbunătățește.

Manifestați prudență la expunerea la soare

Pot apărea mai ușor arsuri solare în timpul tratamentului cu Rubraca. Aceasta înseamnă că dumneavoastră trebuie:

- să vă feriți de lumina directă a soarelui și să nu utilizați cabine de bronzare (solare) în timp ce luați Rubraca
- să purtați haine care vă acoperă capul, brațele și picioarele
- să utilizați cremă de protecție solară și balsam de buze cu un factor de protecție solară (SPF) de 50 sau mai mare.

Simptomele la care trebuie să fiți atentă

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă este greață, ați avut vărsături sau ați avut diaree sau dureri abdominale. Acestea pot fi semne și simptome ale faptului că Rubraca vă afectează stomacul sau intestinele.

Copii și adolescenți

Copiiilor cu vârsta sub 18 ani nu trebuie să li se administreze Rubraca. Acest medicament nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Rubraca împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar, deoarece Rubraca poate influența modul de acțiune al altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot influența modul de acțiune al Rubraca.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- medicamente anticoagulante care ajută sângele să curgă - cum este warfarina
- medicamente anticonvulsive utilizate pentru tratarea crizelor (convulsii) și epilepsiei - cum este fenitoina
- medicamente care scad concentrațiile de colesterol din sânge - cum este rosuvastatina
- medicamente care tratează probleme ale stomacului - cum sunt cisaprida, omeprazolul
- medicamente care suprimă sistemul imunitar - cum sunt ciclosporina, sirolimusul sau tacrolimusul
- medicamente care tratează migrenele și durerile de cap - cum sunt dihidroergotamina sau ergotamina
- medicamente care tratează durerea severă - cum sunt alfentanilul sau fentanilul

- medicamente utilizate pentru tratarea mișcărilor necontrolate sau a tulburărilor mintale - cum este pimozida
- medicamente pentru scăderea valorilor glicemiei și tratarea diabetului zaharat - cum este metforminul
- medicamente pentru tratarea bătailor neregulate ale inimii - cum sunt digoxina și chinidina
- medicamente pentru tratarea reacțiilor alergice - cum sunt astemizolul sau terfenadina
- medicamente utilizate pentru provocarea somnolenței sau moleșelii - cum este midazolamul
- medicamente utilizate pentru relaxarea musculară - cum este tizanidina
- medicamente utilizate pentru tratarea astmului bronșic - cum este teofilina

Sarcina, alăptarea și contracepția

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

- Nu se recomandă utilizarea Rubraca în timpul sarcinii. Aceasta deoarece tratamentul poate avea efecte dăunătoare asupra copilului nenăscut.
- Pentru femeile care pot rămâne gravide se recomandă efectuarea unui test de sarcină înaintea începerii tratamentului cu Rubraca.

Alăptarea

- Nu alăptați în timpul tratamentului cu Rubraca și timp de două săptămâni după administrarea ultimei doze. Aceasta deoarece nu se cunoaște dacă rucaparibul trece în laptele matern.

Contracepția

- Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive (contracepție) eficiente:
 - în timpul tratamentului cu Rubraca și
 - timp de 6 luni după administrarea ultimei doze de Rubraca.
 Aceasta deoarece rucaparibul poate afecta copilul nenăscut.
- Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul despre cele mai eficiente metode de contracepție.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Rubraca vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Manifestați prudență dacă vă simțiți obosită sau aveți greață.

Rubraca conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Rubraca

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigură.

Cât trebuie să luați

- Doza obișnuită recomandată este de 600 mg, de două ori pe zi. Aceasta înseamnă că în total luați 1 200 mg în fiecare zi. Dacă aveți anumite reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză mai scăzută sau vă poate întrerupe temporar tratamentul.
- Rubraca este disponibil sub formă de comprimate de 200 mg, 250 mg sau 300 mg.

Administrarea acestui medicament

- Luați comprimatele o dată dimineața și o dată seara, la interval de aproximativ 12 ore.
- Puteți lua comprimatele cu sau fără alimente.
- Dacă aveți vărsături după ce luați Rubraca, nu luați o doză suplimentară. Luați următoarea dumneavoastră doză la ora obișnuită.

Dacă luați mai mult Rubraca decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie, spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitați să luați Rubraca

- Dacă uitați să luați o doză, săriți doza omisă. Apoi luați următoarea dumneavoastră doză, la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Rubraca

- Este important să continuați să luați Rubraca în fiecare zi - cât timp vi l-a prescris medicul.
- Nu încetați să luați acest medicament fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați vreuna dintre următoarele reacții adverse - este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- senzație de lipsă de aer, senzație de oboseală, piele palidă sau bătăi rapide ale inimii - acestea pot fi semne ale unui număr scăzut de globule roșii din sânge (anemie)
- sângerare sau învinețire pentru o perioadă mai lungă decât de obicei în cazul în care vă răniți - acestea pot fi semne ale unui număr scăzut de trombocite în sânge (trombocitopenie)
- febră sau infecție - acestea pot fi semne ale unui număr scăzut de globule albe din sânge (neutropenie)

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- senzație de greață (senzație de rău)
- senzație de oboseală
- vărsături (stare de rău)
- dureri de stomac
- modificări ale gustului alimentelor
- rezultate anormale ale analizelor de sânge - creștere a valorilor enzimelor hepatice în sânge
- pierderea poftei de mâncare
- diaree
- rezultate anormale ale analizelor de sânge - creștere a valorilor creatininei în sânge
- dificultăți la respirație
- senzație de amețelă
- arsuri solare
- arsuri în capul pieptului
- valori crescute ale colesterolului

- erupție trecătoare pe piele

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- deshidratare
- mâncărimi
- reacție alergică (de exemplu, umflarea feței și a ochilor)
- înroșire, umflare și durere la nivelul palmelor sau al tălpilor
- pete roșii pe piele
- blocaj la nivelul intestinelor
- problemă gravă cu măduva osoasă, precum „sindrom mielodisplazic” (SMD) sau „leucemie mieloidă acută” (LGA) (vezi pct. 2)
- ulcerații la nivelul gurii

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rubraca

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rubraca

- Substanța activă din Rubraca este rucaparib.

Rubraca 200 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține camsilat de rucaparib, corespunzând la rucaparib 200 mg.

Rubraca 250 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține camsilat de rucaparib, corespunzând la rucaparib 250 mg.

Rubraca 300 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține camsilat de rucaparib, corespunzând la rucaparib 300 mg.

- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu (tip A), dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
 - Filmul comprimatului:
Rubraca 200 mg comprimate filmate
 Alcool polivinilic (E1203), dioxid de titan(E171), macrogol 4000 (E1521), talc (E553b), lac de aluminiu FCF albastru strălucitor (E133) și indigotină (E132).

Rubrica 250 mg comprimate filmate:

Alcool polivinilic (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol 4000 (E1521) și talc (E553b).

Rubrica 300 mg comprimate filmate:

Alcool polivinilic (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol 4000 (E1521), talc (E553b) și oxid galben de fer (E172).

Cum arată Rubrica și conținutul ambalajului

- Rubrica 200 mg comprimate filmate sunt de culoare albastră, cu formă rotundă, marcate cu „C2” pe o față.
- Rubrica 250 mg comprimate filmate sunt de culoare albă, cu formă de romb, marcate cu „C25” pe o față.
- Rubrica 300 mg comprimate filmate sunt de culoare galbenă, cu formă ovală, marcate cu „C3” pe o față.

Rubrica este furnizat în flacoane din plastic. Fiecare flacon conține 60 comprimate filmate.

Sunt disponibile următoarele dimensiuni de ambalaj:

- 1 cutie cu 1 flacon (60 comprimate filmate)
- 1 cutie cu 2 flacoane (120 comprimate filmate)

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie disponibile în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producător

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Viena
Austria

Fabricantul

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA
Marea Britanie

sau

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
County Louth
A91 P9KD
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Deutschland

Tel: 0080077889944

France

Tél: +33 (0)149116680

España

Tel: +34 913756230

Italia

Tel: 0080077889944

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Eesti, Ελλάδα, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige:
Tel: 0080077889944

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>